

007024757

WPI Acc No: 1987-024754/198704

XRAM Acc No: C87-010336

**Optically active hydroxyethyl azetidinone derivs. prepn. - from  
optically inactive acyloxyethyl azetidinone derivs. using microorganisms or  
enzymes**

Patent Assignee: SANKYO CO LTD (SANY )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Abstract (Basic): JP 61280295 A

Beta-lactam cpds. are produced by hydrolysing cpd. (dl substance) of formula (I) selectively by means of microorganisms or enzyme to derive optically active cpd. of formula (I) where R1 is H. (R1 is acyl; R2 is (substd.) alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, alkylthio, alkylsulphonyl, arylthio or arylsulphonyl or acyloxy; R3 is H or protective gp. for N atom).

Optically active 3-(1-hydroxyethyl)-2-azetidinone deriv. can be obtd. from optically inactive 3-(1-acyloxyethyl)-2-azetidinone derivs. (dl substance) by means of microorganisms or enzyme. The prods. are important intermediates for prepn. of carbapennem and pennem deriv. having antibacterial activity.

As microorganism may be various bacteria, yeast and fungi. Bacteria yeast and fungi. Bacteria include Arthrobacter simplex SANK 73560 (IAM 1660), Bacillus subtilis SANK 76759 (IAM 1069), Chrombacterium violaceum SANK 72783 (ATCC 31532), Flavobacterium capsulatum SANK 70979 (IFO 12533), and Flavobacterium meningosepticum SANK 70779 (IFO 12535). Yeast includes Aureobacidium pullurans SANK 10877 (ATCC 15232), Candida albicans SANK 50169 (IFO 0683), Pichia farinosa SANK 58062 (LAM 4303), Pichia terricola SANK 51684 (FERM 8001), Rhodotorula minuta SANK 50871 (IFO 0932), and Saccharomyces cerevisiae SANK 50161 (IAM 4512). fungi includes Aspergillus niger SANK 13658 (ATCC 9142) Gliocladium roseum SANK 10560 (FERM 8259), and Humicola asteroidea SANK 14981 (FERM 8260).

Enzyme may be microorganism origin or animal or plant cell origins,



## ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-280295

⑫ Int Cl. 4

C 12 P 41/00  
 # C 12 P 41/00  
 C 12 R 1:01  
 (C 12 P 41/00  
 C 12 R 1:645)

識別記号

序内整理番号

⑬公開 昭和61年(1986)12月10日

7823-4B

審査請求 未請求 発明の数 1 (全22頁)

⑭発明の名称 光学活性アセチジノン誘導体の製法

⑮特 願 昭60-121479

⑯出 願 昭60(1985)6月6日

⑰発明者 平井 功一	東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
⑰発明者 岩野 雄次	東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
⑰発明者 内藤 敦	東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
⑰発明者 宮越 俊一	東京都品川区広町1丁目2番58号 三井株式会社内
⑰出願人 三共株式会社	東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6
⑰代理人 弁理士 榎出 庄治	

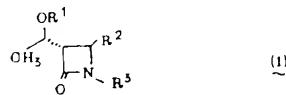
## 明細書

## 1. 発明の名称

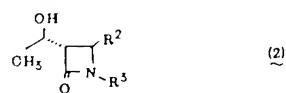
光学活性アセチジノン誘導体の製法

## 2. 特許請求の範囲

一般式



[式中、R<sup>1</sup>は置換基を有してもよいアシル基、を示し、R<sup>2</sup>は置換基を有してもよいアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、アリールチオ基、もしくはアリールスルホニル基、またはアシルオキシ基を、R<sup>3</sup>は水素原子または置換原子の保護基を示す。]を有する化合物(dL体)を微生物又は酵素を利用して選択的に加水分解し一般式



[式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前述したものと同じ様を示す。]を有する光学活性な化合物へ導くことを特徴とするターラクタム化合物の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

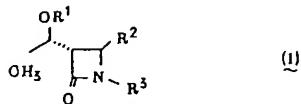
本発明は光学不活性な3-(1-アシルオキシエチル)-2-アセチジノン誘導体(dL体)を微生物もしくは酵素を利用して光学活性な3-(1-ヒドロキシエチル)-2-アセチジノン誘導体へ導く製法に関するものである。

本発明によつて得られる光学活性な3-(1-ヒドロキシエチル)-2-アセチジノン誘導体は抗菌活性を有するカルバペネム及びベネム誘導体へ導く重要中間体である。

光学活性な3-(1-ヒドロキシエチル)-2-アセチジノン誘導体の製法に関しては種々知られているが、いずれも工程数が多く反応操作が煩雑である。本発明者等は、容易に得られるdL-3-(1-アシルオキシエチル)-2-アセチジノン(1)を微生物ないしは酵素を利用して選択的に加水分解し光学活性な3-(1-ヒ

ドロキシエチル) - 2 - アセチジノン<sup>②</sup>が効率よく得られることを見い出し本発明を完成した。

## 一般式



に於けるR<sup>1</sup>は置換基を有しても良いアシル基〔たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルもしくはベンゾイル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基はアルキル(メチル、エチル、プロピルなど)アルコキシ(メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン(塩素、臭素など)、ニトロ基であり、R<sup>2</sup>は、置換基を有してもよいアルキル基〔たとえばメチル、エチル、プロピル、もしくはブチル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなどである。)、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基(式

意義を示す。)などである。)、-SR<sup>4</sup>(式中、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を示す。)、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、同一もしくは異なる水素原子、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、もしくはヒープチルなど)、シクロヘキシル、もしくはベンジルなどである。)-OR<sup>8</sup>基(式中、R<sup>8</sup>は、水素原子、アルキル基(たとえばメチル、エチル、もしくはプロピルなど)もしくはアシル基(たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、もしくはベンゾイルなど)などである)、もしくは-COR<sup>9</sup>基(式中、R<sup>9</sup>はメチル、エチル、もしくはフェニルなどである)、などである]、置換基を有してもよいアルケニル基〔たとえばビニル、アリル、もしくはブテニルであつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなど)、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基(式中R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を示す)、-CO<sub>2</sub>RS基(式中R<sup>5</sup>は、

中R<sup>4</sup>は、水素原子、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなどである。)。置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は、メチル、エチル、プロピル、メトキシ、メチルメルカブト、ニトロ、シアノ、アセトアミド、弗素、塩素もしくは臭素などである。)、もしくは置換基を有してもよいベンジル基(その置換基は、メトキシ、メチルメルカブト、メチル、エチル、プロピル、ニトロ、シアノ、アセトアミド、弗素、塩素もしくは臭素などである。)などである。)、ハロゲン原子(たとえば、弗素、塩素、もしくは臭素などである。)、-OOSR<sup>5</sup>基(式中、R<sup>5</sup>は、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピルなどである。)、置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は、先に述べたR<sup>4</sup>が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。)、もしくは置換基を有してもよいベンジル基(その置換基は、先に述べたR<sup>4</sup>が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同

前記したものと同意義を示す)、-SR<sup>4</sup>基(式中R<sup>4</sup>は、前記したものと同意義を示す。)、-OR<sup>8</sup>基(式中R<sup>8</sup>は、前記したものと同意義を示す。)、もしくは置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は、先に述べたR<sup>4</sup>が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す)などである]、置換基を有してもよいアルキニル基〔たとえばエチニル、もしくはプロパルギル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基はアルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もしくはヒープチルなど)、-CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基(式中R<sup>4</sup>は、前記したR<sup>4</sup>と同意義を示す)、-CO<sub>2</sub>RS基(式中R<sup>5</sup>は、前記したR<sup>5</sup>と同意義を示す。)、-SR<sup>4</sup>基(式中R<sup>4</sup>は、前記したR<sup>4</sup>と同意義を示す。)、-OR<sup>8</sup>基(式中R<sup>8</sup>は、前記したR<sup>8</sup>と同意義を示す。)、もしくは置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は、先に述べたR<sup>4</sup>が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す)などである]、置換基を

有してもよいフェニル基(以下にガリ同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、もししくはイソプロピルなど)、アルコキシ基(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、もししくはヒープトキシなど)、ハロゲン(たとえば弗素、塩素、もししくは臭素など)、ニトロ、シアノ、アセチル、アセトキシ、もししくは水酸基などである)、アルキルチオ基- $SR^9$ (式中 $R^9$ は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、もししくはヒープチルなど)、アルキルスルホニル基- $SO_2R^9$ (式中 $R^9$ は、前述した $R^9$ と同意義を示す。)、置換基を有してもよいフェニルチオ基(以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、もししくはデシルなど)、その置換基は炭素数1～5個のアルキル基(たとえば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、イソプロピル、もししくはヒープチルなど)、置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。)、もししくは置換基を有してもよいベンジル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同意義を示す。)などである。

$R^3$ は、水素原子または窒素原子の保護基(たとえばシリル基(たとえばトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリフエニルシリル、ヒープチルジメチルシリル、もししくはヒープトキシジフエニルシリルなど)、置換基を有してもよいアルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、もししくはヘプチルなどであつて、以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基は、アルキル基(たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、もししくはヒープチルなど)、 $CO_2R^4$ 基(式中 $R^4$ は、前述したものと同意義を示す)、- $OR^{11}$ 基(式中 $R^{11}$ は水素原子、アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、もししくはブチルなど)、置換基を有してもよいベンジル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同意義を示す。)などである。)、置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。)などである。

基、塩素、(しくは臭素など)、ニトロ、シアノ、アセチル、アセトキシ、もししくは水酸基などである)、置換基を有してもよいフェニルスルホニル基(その置換基は、上述した置換基を有してもよいメニルチオ基の置換基と同意義を示す。)、またはアシルオキシ基、- $OCOR^{10}$ (式中 $R^{10}$ は、炭素数1～10個の置換基を有してもよいアルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、もししくはデシルなど)、その置換基は炭素数1～5個のアルキル基(たとえば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、イソプロピル、もししくはヒープチルなど)、置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。)、もししくは置換基を有してもよいベンジル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同意義を示す。)などである。

ニル基の置換基と同意義を示す。)、もししくは置換基を有してもよいベンジル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいベンジル基の置換基と同意義を示す。)、置換基を有してもよいアルケニル基(たとえば、ビニル、もししくはアリル基であつて、以下に示す同一もしくは異なる1～3個の置換基を有してもよい。その置換基は、アルキル基(たとえば、メチル、エチル、プロピル、もししくはブチルなど)、置換基を有してもよいフェニル基(その置換基は先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義を示す。)、もししくは- $CO_2R^4$ 基(式中 $R^4$ は、前述したものと同意義を示す。)、置換基を有してもよいフェニル基、(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいフェニル基の置換基と同意義であつて、同一もしくは異なる1～3個のこれらの置換基を有してもよい。)、置換基を有してもよいベンジル基(その置換基は、先に述べた $R^9$ が置換基を有してもよいベンジル基の置

換基と同意義であつて、同一もしくは異なる1～3個のこれらの置換基を有してもよい。）、もしくは置換基を有してもよいシクロアルキル基（たとえばシクロペンチル、もしくはシクロヘキシルなどであつて、その置換基は先述したR<sup>3</sup>が置換原子の保護基である場合の置換基を有してもよいアルキル基の置換基と同意義を示す）などである]などである。

一般式(I)を有する化合物のうち好適化合物はR<sup>1</sup>が置換基を有してもよいアシル基[たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルないしは、ベンゾイル基であつて以下に示す同一もしくは異なる置換基を1～3個有してもよい。その置換基はアルキル(メチル、エチル)、アルキルオキシ(メチルオキシ、エチルオキシ)、ハロゲン原子(塩素、臭素)などである]、であり、R<sup>2</sup>は置換基を有するアルキル基であつてその置換基は-OO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基(式中、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を示す)もしくは-OOSR<sup>5</sup>基(式中、R<sup>5</sup>は前述したものと同意義を示す)、置換基

とができる。

この目的達成のために有効な微生物は細菌から酵母、糸状菌まで多岐にわたる。例えば、以下のとくである。

#### [細菌]

*Arthrobacter simplex* SANK 73560 (IAM 1660)  
*Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069)  
*Chromobacterium violaceum* SANK 72783 (ATCC 31532)  
*Flavobacterium capsulatum* SANK 70979 (IFO 12533)  
*Flavobacterium meningosepticum* SANK 70779 (IFO 12535)

#### [酵母]

*Aureobacidium pullurans* SANK 10877 (ATCC 15232)  
*Candida albicans* SANK 50169 (IFO 0683)  
*Pichia farinosa* SANK 58062 (IAM 4303)  
*Pichia terricola* SANK 51684 (PERM 8001)  
*Rhodotorula minuta* SANK 50871 (IFO 0932)  
*Saccharomyces cerevisiae* SANK 50161 (IAM 4512)

#### [糸状菌]

*Aspergillus niger* SANK 13658 (ATCC 9142)  
*Gliocladium roseum* SANK 10560 (PERM 8259)

を有してもよいアルキニル基であつて、その置換基は-SR<sup>4</sup>基(式中、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を示す)もしくは-OR<sup>8</sup>基(式中R<sup>8</sup>は、前述したものと同意義を示す)、アルキルスルホニル基-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>(式中、R<sup>9</sup>は前述したものと同意義を示す)、置換基を有してもよいフェニルスルホニル基、もしくはアシルオキシ基-OCOR<sup>10</sup>(式中、R<sup>10</sup>は前述したものと同意義を示す)などであり、R<sup>3</sup>が置換原子、置換基を有するアルキル基であつてその置換基が-OO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基(式中、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を示す)、アルキル基、もしくは-OR<sup>11</sup>基(式中、R<sup>11</sup>は前述したものと同意義を示す)、置換基を有してもよいアルケニル基であつてその置換基はアルキル基、もしくは-OO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>基(式中R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を示す)、置換基を有してもよいフェニル基、もしくは置換基を有してもよいベンジル基などである。

本発明の不齊加水分解に供試される微生物ないし酵素は、数多い成書と経験により選ぶこ

#### *Hemicola asteroidea* SANK 14981 (FERM 8260)

これらの微生物を供試する場合の実験方法は、次に示すA法およびB法に大別できる。

A法—供試微生物が良好な生育を示す任意の培地に当該菌株を接種し、1～2日間培養(通常は回転振とう培養—往復振とう培養でも可)の後、旺盛な発育のみられる時期に20～150mg%の基質を添加(微細粉末として直接培地に添加するか、水とよく混和する任意の有機溶媒0.5～20%の範囲に溶解させて添加する)し、同一条件で培養を続けて加水分解を終了させる、いわゆる生育菌体法である。

例えば、グルコース2%、ポリベブトン1%、酵母エキス0.1%の各濃度で水道水100mlに溶かし、500ml三角フラスコに分注し、120℃、15rps、にて20分間高圧殺菌する。冷却後、菌を同一培地で3日間培養した培養液を3ml接種し、28℃にて回転振とうする。1日後、旺盛な生育のみられる時期に、基質を適当量、適当な水溶性溶媒に溶かした液を加え、2日間培養を続け

る。微生物が比較的柔軟のpHは細菌でpH 7.8~8.9、酵母あるいは糸状菌でpH 4.8~5.7である。培養液を酢酸エチルで抽出し、粗生成物が得られる。

B法—供試微生物が良好な生育を示す往常の培地に当該菌株を接種し、2~4日間培養（通常回転振とう培養・往復振とう培養でも可）し、菌体を遠心分離後、生理食塩水で2回洗浄する。こうして得た湿菌体1~5タケ、1~5%の水道水浴槽に懸濁させ、0.5~2時間回転振とう機（あるいは往復振とう機）にかけて卵化させた後、A法と同様にして基質を添加し、同一条件で加水分解を終了させる、いわゆる菌体懸濁法である。ここでは水道水のかわりに、蒸留水やpH 5.0~7.0の緩衝液、例えば磷酸緩衝液を用いても同様の結果が得られる。

なお、A法における接種菌体、B法における湿菌体のかわりに入手可能な生菌体、例えば市販されている製パン用イーストなどは、目的達成のために手軽に供試しうるものである。

B法は微生物加水分解終了後の抽出操作にお

などがあるが、加水分解活性の高い菌体を得るためにには、天然培地を用いるのが望ましい。天然培地の一例として、グルコース1~5%、ベブトン1~3%、酵母エキス0.05~0.5% pH 6.5の組成の培地などがある。この場合、微生物種によつてはグルコースを蔗糖または麦芽糖、液糖など他の糖原に、ベブトン、酵母エキスも同様に、大豆粉、フアーマメテアなど他の窒素源にかえることもできる。さらに炭素源、窒素源以外に無機塩（例えば $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ など）を0.001~0.01% 添加することで、菌体の加水分解活性が高まることがある。

一方、微生物菌体ではなく、酵素のみを用いても、目的を達成することができる有効な酵素は、微生物ないしは動物細胞由来のもので、リバーゼを始めとするエステラーゼやアミノアシラーゼなどであり、これらによる反応では、加水分解が立体選択性的に行なわれるものが多い。例えば、エステラーゼ(Carboxylic-ester hydrase, EC 3.1.1.1, 例えばブタ肝臓由來の市販品、PLE)

いて、菌体懸濁液から生毛乳酸物がA法に比べて少なく、従つて目的物質の単離、精製が容易であり、かつ収率がよい。さらび、A法の生毛乳酸法では目的とする一次（加水分解）反応が次いで二次反応が起こりやすく、B法の菌体懸濁法では微生物反応が単純化され、目的物質のみを効率よく得ることができる。

例えは、市販のパン用イースト2タケ（湿菌体）を3タケショ糖を含む20mlの水道水に懸濁し、0.5~2時間、28°Cで回転振とう培養する。ついで過量の基質をメタノールなどの水溶性溶媒に浴かして添加し、加水分解反応を行う。反応開始後1~2日間、反応の経時変化をTLCで確認し、基質残存の認められる場合には蔗糖1gを追加し、加水分解反応を終了させる。反応液を酢酸エチルで抽出し、粗生成物が得られる。

なお、A法およびB法において微生物の培養に供しうる培地は、微生物の旺盛な生育が見られるものであれば全て本目的を達しうる。これらの培地には天然培地、半合成培地、合成培地

リバーゼ(Triacylglycerol acylhydrolase, EC 3.1.1.3, 例えは *Aspergillus oryzae* または *Aspergillus niger* 由来の市販品)

アミノアシラーゼ(N-Amino-acid aminohydro lase, EC 3.5.1.14, 例えは *Aspergillus* 属の糸状菌より調製された市販品)

などの酵素である。また、精製されたこれら標品のかわりに、市販品として安価に入手可能な粗精製品を用いることでも目的を達しうる。例えばタカジアスター(Cは *Aspergillus oryzae* 由来の粗酵素標品で、リバーゼを含んでいるので精製標品のリバーゼのかわりに用いることができる。

酵素を用いる方法は、微生物菌体による方法に比べて培養のための装置や操作が不要であり、反応時に一次（加水分解）反応以外の反応がほとんど起こらず、微生物菌体由来の夾雑物もないため目的物質の抽出精製が容易である点などの利点がある。

例えは、ブタ肝臓エステラーゼ(PLB)500単

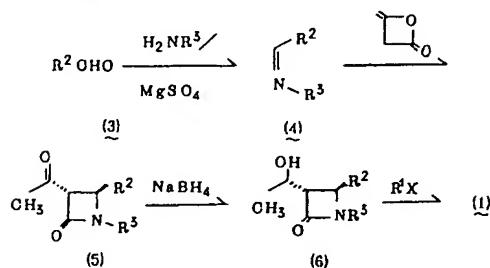
位を pH 8.0 の緩衝液(例えば磷酸緩衝液)50 mL に溶かし、水とよく混和する溶媒(例えばアルコール、ジメチルホルムアミドなど)少量に溶かした適量の基質を添加し、攪拌しながら35°Cにて2~24時間反応させる。反応の経時変化をTLCで確認し、反応終了後、反応液を酢酸エチルなどの溶媒で抽出し、粗生物が得られる。

基質は溶媒に溶かして添加するほか、直接投入する方法もある。いずれにおいても、必要に応じて0.01~0.1%の界面活性剤(例えばTriton X-100, Span80など)や水を混和する有機溶媒(例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなど)を適量添加することにより酵素反応をより効率的に行うことができる。

一般式(2)(式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前述したものと同意義を示す)を有する化合物は、以下のようにして得られる一般式(1)を有する化合物をアルコール、アセトンもしくはジメチルホルムアミドに溶かすか、または直接微生物の培地また

は酵素液に添加して、微生物反応においてはA法もしくはB法により1~4日間、酵素法においては2~24時間反応させる。この間、TLCなどにより化合物(1)の化合物(2)への変換を確認する。適当時間後、適当な溶媒、例えば酢酸エチル、エーテルなどの溶媒で抽出し、抽出物をカラムクロマトグラフィー、TLC、または再結晶法などにより、目的とする光学活性なアセチジノン誘導体(2)を分離精製する。

本発明の出発物質である化合物(1)は特願昭59-265962号に開示された方法により得られる。すなわちScheme 1に従つて化合物(3)から4工程で(1)が得られる

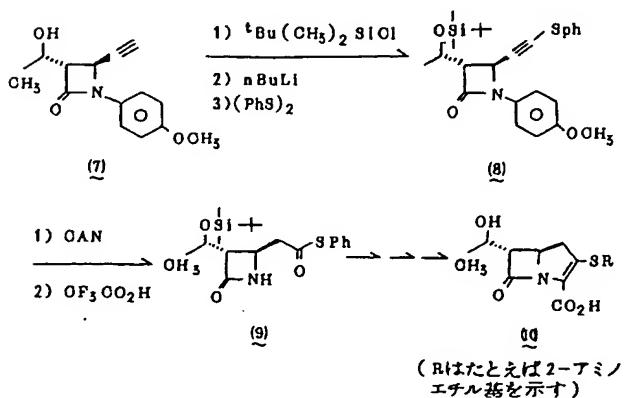


Scheme 1

式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前述したものと同意義を示し、Xはハロゲン原子などを示す。

化合物(3)を脱水剤の存在下アミンと反応させることによりシップの塩基(4)ができる。これとシケテンの反応により化合物(5)が得られる。これを還元し化合物(6)としてこれをアシリ化することにより化合物(1)が得られる。

本発明によつて得られる化合物はScheme 2に従つてカルバペネムへ導くことができる。



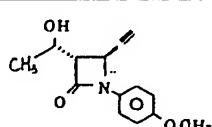
Scheme 2

すなわち化合物(7)の水酸基を保護しついてアセチレンのチオフェニル化をすると化合物(8)が得られる。化合物(8)の窒素原子の保護基をT Fukuyama等(J. Am. Chem. Soc. 102 2122 (1980))の方法に従つて除去しついで特開昭60-19763号の方法により化合物(9)が得られる。化合物(9)からカルバペネムへ導く方法は特開昭59-46265号及び特開昭59-51286号に示されている。

つぎに実施例および参考例をあげて本発明を説明する。

#### 実施例 1

(33, 49)-1-(4-メトキシフェニル)-3-[((1R)-1-ヒドロキシエチル)-4-エチル-2-アセチジノン]



dE - 3, 4 - トランス - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 3α - [(1R\*) - 1 - アセトキシエチル]

-4-エチニル-2-アセチジノン(60mg)を *Pichia farinosa* SANK 58062 (IAM 4303)と併にB法により30°Cで24時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生績体(76mg)をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1、UVランプ検出、 $R_f = 0.32$ )により精製すると目的化合物21mgが得られた。

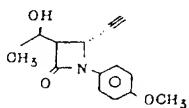
$[\alpha]_D^{24} -135^\circ$  ( $C=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )、 $\delta$  ppm: 1.27 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.55 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 3.38 (1H, dd,  $J=2$ 及び $4\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.1~4.5 (1H, m), 4.60 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.75~7.60 (4H,  $A_2B_2$ 型)

## 実施例2

(3R,4R)-1-(4-メトキシフェニル)

-3-[ $(1R)$ -ヒドロキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン



$d\ell = 3.4$ -トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3 $\alpha$ -[(1R\*)-1-ベンゾイルオキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン(500mg)を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069)と併にA法により28°Cで24時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生績体(518mg)をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製すると目的化合物148mgが得られた。このものをエーテルから再結晶を行つた。

$[\alpha]_D^{24} -200^\circ$  ( $C=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

mp 133°

NMRは実施例1で得られた化合物のそれと一致した。

## 実施例4

(3S,4S)-1-(4-メトキシフェニル)

-3-[ $(1R)$ -ヒドロキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン

$d\ell = 3.4$ -トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3 $\alpha$ -[(1R\*)-1-アセトキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン(60mg)を実施例1と同様に反応、処理すると目的化合物13mgが得られた。

$R_f = 0.32$  (シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1)

$[\alpha]_D^{24} +77^\circ$  ( $C=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

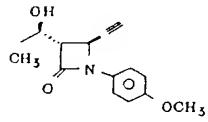
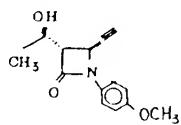
mp 96~105°

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 2.55 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 3.40 (1H, dd,  $J=2$ 及び $4\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.9~4.4 (1H, m), 4.45 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 6.75~7.6 (4H,  $A_2B_2$ 型)

## 実施例3

(3S,4S)-1-(4-メトキシフェニル)

-3-[ $(1R)$ -ヒドロキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン



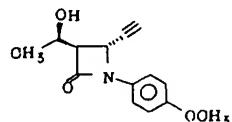
$d\ell = 3.4$ -トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3 $\alpha$ -[(1R\*)-1-ベンゾイルオキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン(120mg)を *Aspergillus niger* SANK 13658 (ATCC 9142)と併にA法により28°Cで48時間振とう培養する。培養液を酢酸エチル抽出して得られる粗生績体(108mg)をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製すると目的化合物21mgが得られた。

$[\alpha]_D^{24} -87^\circ$  ( $C=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

NMRは実施例1で得られた化合物のそれと一致した。

## 実施例 5.

( 3R, 4R ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル )  
- 3 - [ ( 1R ) - ヒドロキシエチル ] - 4 - エ  
チニル - 2 - アセチジノン



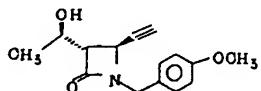
$\delta\delta$  = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン ( 128  $m$  ) を *Bacillus subtilis* SANK 78569 ( IAM 1069 ) と共に A 法により 28 ℃ で 36 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチル抽出して得られる粗生菌体 ( 219  $m$  ) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1 ) により精製すると目的物 18  $m$  が得られた。このものをエーテルにより再結晶を行つた。

$[\alpha]_D^{25} + 170^\circ$  (  $\text{O}=1, \text{CHCl}_3$  )

NMR ( CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  ppm : 1.24 ( 3H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 2.39 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 3.22 ( 1H, dd,  $J=2, 5\text{Hz}$  ), 3.70 ( 3H, s ), 3.9 ~ 4.4 ( 1H, m ), 3.95 ( 1H, d,  $J=15\text{Hz}$  ), 4.59 ( 1H, d,  $J=15\text{Hz}$  ), 6.70 ~ 7.25 ( 4H, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 型 )

## 実施例 7.

( 3S, 4S ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル )  
- 3 - [ ( 1R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 4  
- エチニル - 2 - アセチジノン

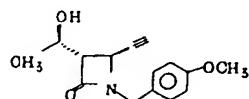


$\delta\delta$  = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ホルミルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン ( 188  $m$  ) を *Pichia farinosa* SANK 58062 ( IAM 4303 ) と共に B 法により 28 ℃ で 48 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出

mp 128°

## 実施例 6.

( 3S, 4S ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル )  
- 3 - [ ( 1R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 4  
- エチニル - 2 - アセチジノン



$\delta\delta$  = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン ( 80  $m$  ) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 と共に A 法により 28 ℃ で 48 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生菌体 ( 164  $m$  ) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1, UV ランプ検出,  $R_f=0.22$  ) により精製すると目的化合物 10  $m$  が得られた。

$[\alpha]_D^{25} -19.5^\circ$  (  $\text{O}=1, \text{CHCl}_3$  )

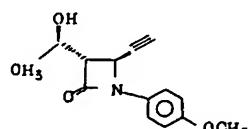
して得られる粗生菌体 ( 179  $m$  ) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1 ) により精製すると 目的化合物 13  $m$  が得られた。

$[\alpha]_D^{25} -8^\circ$  (  $\text{O}=1, \text{CHCl}_3$  )

NMR は実施例 6 で得られた化合物のそれと一致した。

## 実施例 8.

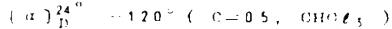
( 3S, 4S ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル )  
- 3 - [ ( 1R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 4  
- エチニル - 2 - アセチジノン



$\delta\delta$  = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ホルミルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン ( 38  $m$  ) を *Pichia farinosa* SANK 58062 ( IAM 4303 ) と共に B 法により 28 ℃ で 48 時間 振と

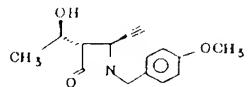
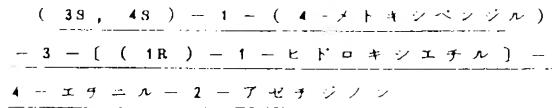
特開昭61-280295 (9)

う培養する。培養液を実施例 1 と同様に処理すると目的化合物 5  $\gamma$  が得られた。



NMR は実施例 1 で得られた化合物のそれと一致した。

実施例 9

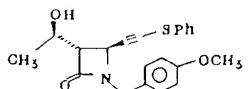
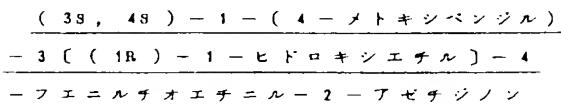


$d\ell = 3.4 - \text{トランス} - 1 - (4 - \text{メトキシベンジル}) - 3\alpha - [(1R^*) - 1 - \text{ヒドロキシエチル}] - 4 - \text{エチニル} - 2 - \text{アセチジノン} (31 \gamma)$  を *Pichia farinosa* SANK 58062 (IAM 4303) と共に A 法により 28 ℃で 48 時間培養する。培養液を実施例 6 と同様に処理すると目的化合物 4  $\gamma$  が得られた。



NMR ( $\text{ODCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.35 (3H, d,  $J=6$  Hz), ~2.25 (1H, s), 3.41 (1H, dd,  $J=6, 2.5$  Hz), 3.71 (3H, s), 4.28 (1H, q,  $J=8$  Hz), 4.75 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 6.6 ~ 7.6 (9H, m)

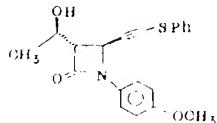
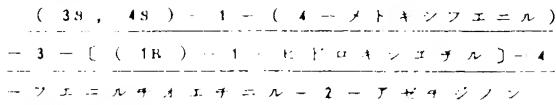
実施例 11.



$d\ell = 3.4 - \text{トランス} - 1 - (4 - \text{メトキシベンジル}) - 3\alpha - [(1R^*) - 1 - \text{ヒドロキシエチル}] - 4 - \text{エチニル} - 2 - \text{アセチジノン} (160 \gamma)$  を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に 1 日おきに 1 % のグルコースを添加しながら A 法に

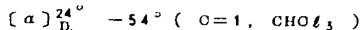
NMR は実施例 6 で得られた化合物のそれと一致した。

実施例 10



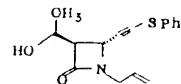
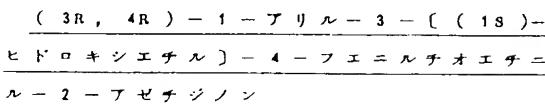
$d\ell = 3.4 - \text{トランス} - 1 - (4 - \text{メトキシフェニル}) - 3\alpha - [(1R^*) - 1 - \text{ヒドロキシエチル}] - 4 - \text{エチニル} - 2 - \text{アセチジノン} (110 \gamma)$  を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に A 法により 28 ℃で 3 日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生菌体 (138 γ) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1, Rf = 0.5) により精製すると目的化合物 22 γ が得られた。

より 28 ℃で 4 日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生菌体 (92 γ) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1, UV ランプ検出, Rf = 0.4) により精製すると目的化合物 13 γ が得られた。



NMR ( $\text{ODCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), ~2.4 (1H, s), 3.71 (3H, s), 3.30 (1H, dd,  $J=4, 2$  Hz), 4.07 (1H, d,  $J=15$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J=15$  Hz), 4.0 ~ 4.3 (1H, m), 4.28 (1H, d,  $J=2$  Hz), 6.7 ~ 7.5 (9H, m)

実施例 12



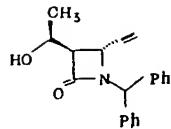
$\delta$  - 3,4 - トランス - 1 - アリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フエニルチオエチル - 2 - アセチジノン ( 520 mg ) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 ( IAM 1069 ) と併に A 法により 28 ℃ で 3 日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生綱体 ( 250 mg ) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1, R<sub>f</sub> ≠ 0.4 ) により精製すると目的化合物 43 mg が得られた。

$[\alpha]_D^{24} -3^\circ$  ( O=1, OHCH<sub>3</sub> )

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ<sub>ppm</sub> : 1.29 ( 3H, d, J=6Hz ), 3.31 ( 1H, dd, J=25, 5Hz ), 3.4 ~ 4.4 ( 2H, m ), 4.47 ( 1H, d, J=25Hz ), 4.9 ~ 6.0 ( 4H, m ), 7.1 ~ 7.5 ( 5H, m )

#### 実施例 13

( 3B, 4B ) - 1 - ベンツヒドリル - 3 - [ ( 1S ) - ヒドロキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン



$\delta$  - 3,4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン ( 90 mg ) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 ( IAM 1069 ) と併に A 法により 28 ℃ で 3 日間培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生綱体 ( 110 mg ) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1, R<sub>f</sub> ≠ 0.35 ) により精製すると目的化合物 9.4 mg が得られた。

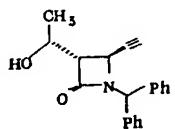
$[\alpha]_D +28^\circ$  ( O=0.94, OHCH<sub>3</sub> )

NMR は参考例 6 で得られた化合物のそれと一致した。

#### 実施例 14

( 3S, 4S ) - 1 - ベンツヒドリル - 3 - [ ( 1S ) - ヒドロキシエチル ] - 4 - エチニル

#### - 2 - アセチジノン



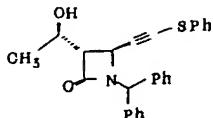
$\delta$  - 3,4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - エチニルアセチジノン ( 40 mg ) を *Bacillus subtilis* SANK 76759 ( IAM 1069 ) と併に 28 ℃ で 3 日間培養する。培養液を実施例 13 と同様に処理すると目的化合物 10 mg が得られた。

$[\alpha]_D^{24} -52^\circ$  ( O=1, OHCH<sub>3</sub> )

NMR は参考例 6 で得られた s\* 化合物のそれと一致した。

#### 実施例 15

( 3S, 4S ) - 1 - ベンツヒドリル - 3 - [ ( 1R ) - ヒドロキシエチル ] - 4 - フエニルチエニル - 2 - アセチジノン



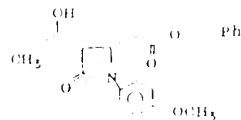
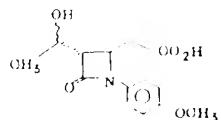
$\delta$  - 3,4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フエニルチオエチル - 2 - アセチジノン ( 160 mg ) を実施例 13 と同様に培養、処理すると目的化合物 6.5 mg が得られた。

$[\alpha]_D -13^\circ$  ( O=0.65, OHCH<sub>3</sub> )

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ<sub>ppm</sub> : 1.28 ( 3H, d, J=6Hz ), ~ 2.8 ( 1H, s ), 3.35 ( 1H, dd, J=3, 5Hz ), 4.2 ( 1H, m ), 4.34 ( 1H, d, J=3Hz ), 6.04 ( 1H, s ), 7.2 ~ 7.4 ( 15H, m )

#### 実施例 16

3,4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 $\alpha$  - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - カルボキシメチル - 2 - アセチジノン



$dL - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-(1-\text{ベンゾイルオキシエチル})-4-\text{カルボキシメチル}-2-\text{アセチジノン} 50\text{mg}$ を *Bacillus subtilis* SANK 76759 (IAM 1069) と共に A 法により 36 時間振とう培養する。培養液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生触体 (50 mg) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/5,  $R_f \neq 0.1$ , UV ランプ検出) により精製すると光学活性な目的化合物 5 mg が得られた。

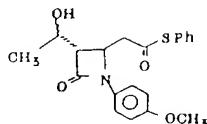
## 実施例 17.

3,4 - トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3\alpha-(1-ヒドロキシエチル)-4-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-アセチジノン

$dL - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-(1-\text{ベンゾイルオキシエチル})-4-\text{カルボキシメチル}-2-\text{アセチジノン} 80\text{mg}$ を N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸水素ナトリウムの存在下ベンジルプロマイドと常法に従つて反応、処理するとベンジルエステル体 90 mg が得られる。この化合物 90 mg を *Bacillus subtilis* SANK 76759 と共に A 法により培養する。培養液を酢酸エチル抽出して得られる粗生触体 (98 mg) をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1,  $R_f \neq 0.5$ , UV ランプ検出) により精製すると光学活性な目的化合物 20 mg が得られた。

## 実施例 18.

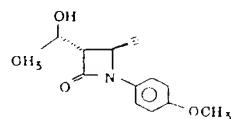
3,4 - トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3\alpha-(1-ヒドロキシエチル)-4-

フェニルチオカルボニルメチル-2-アセチジノン

$dL - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-(1-\text{ベンゾイルオキシエチル})-4-\text{フェニルチオカルボニルメチル}-2-\text{アセチジノン} 20\text{mg}$ を *Bacillus subtilis* SANK 76759 と共に A 法により 36 時間培養する。培養液を酢酸エチル抽出して得られる粗生触体 25 mg をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1,  $R_f \neq 0.4$ , UV ランプ検出) により精製すると光学活性な目的化合物 5 mg が得られた。

## 実施例 19.

(3S, 4S)-1-(4-メトキシフェニル)-3-[(-1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-エチル-2-アセチジノン



アミノアシラーゼ (*N-Acylaminoacid aminohydrolase* EC 3.5.1.14) 500 単位を 5 μg/ml の塩化コバルトを含む蒸留水またはリン酸緩衝液 (pH 7.0) 50 ml に溶かす。これに  $dL - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-[(-1R^*)-\text{アセトキシエチル}]-4-\text{エチル}-2-\text{アセチジノン} 49\text{mg}$  を 0.05 % の Triton 100 とともに加える。この溶液を 30 ℃で 2 日間攪拌する。反応液を酢酸エチルで抽出して得られる粗生触体を実施例 1 と同様に処理すると目的化合物 10 mg が得られた。

$$[\alpha]_D^{25} = -40^\circ (O=1, OHOL_5)$$

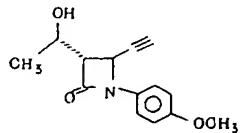
NMR は実施例 1 で得られた化合物のそれと一致した。

## 実施例 20

(3S, 4S)-1-(4-メトキシフェニル)

## - 3 - [ ( 1R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] -

## 4-エチニル-2-アセチジノン



ブタ肝臓由来のエステラーゼ ( Carboxylic-ester hydrolase EC 3.1.1.1 ) 500 単位を 0.1 M リン酸緩衝液 ( pH 7.0 ) に溶かし、これに d<sub>6</sub>-3,4-トランス-1-(4-メトキシフェニル)-3α-[ ( 1R\* ) -1-アセトキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン 60 mg を加え、ついでアセトンを加えアセトンの 5 % 水溶液とする。この溶液を 35 ℃ で 1 日間 搅拌する。反応液を実施例 1 と同様に処理すると目的化合物 12 mg が得られた。

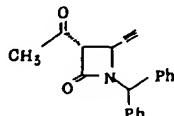
$[\alpha]_D^{22} = -85^\circ$  (  $\text{O}=\text{I}, \text{ODO}_3$  )

NMR は実施例 1 で得られた化合物のそれと一致した。

4.24 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 4.54 ( 1H, t,  $J=2\text{Hz}$  ), 4.95 ~ 6.15 ( 3H, m )

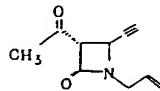
IR ( Liq. )  $\text{cm}^{-1}$  : 1760, 1712, 2110

## 参考例 2

d<sub>6</sub>-1-ベンツヒドリル-3-アセチル-4-エチニル-2-アセチジノン

プロバルギルアルデヒド 1 g を無水ベンゼン 20 mL に溶解し、2.82 g のベンツヒドリルアミン及び無水硫酸マグネシウム 2 g を加え 20 分間搅拌。ろ過後、溶媒を留去し、残渣を無水塩化メチレン 30 mL に溶解し、1.57 g のイミダゾールを加え窒素雰囲気下 -20 ℃ に冷却する。ついで 1.76 mL のジケテンを -20° ~ -10 ℃ で加え、ゆっくりと反応温度を 15 ℃ とする ( 約 1.5 時間 )。20 mL の塩化メチレンを加え、反応液を水洗し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて

## 参考例 1.

d<sub>6</sub>-1-アリル-3-アセチル-4-エチニル-2-アセチジノン

プロバルギル アルデヒド 1 g を塩化メチレン 20 mL に溶解し、0.87 mL のアリルアミン及び無水硫酸マグネシウム 4 g を加え、20 ℃, 20 分間搅拌。ろ過後、ろ液にイミダゾール 1.56 g を加えて、窒素雰囲気下 -20 ℃ とし、ついでジケテン 1.76 mL を同温にて加える。

約 1.5 時間かけて反応温度を 20 ℃ にする。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥。溶媒留去後、残渣をシリカゲルラビット・クロマトグラフィー ( 塩化メチレン ) に付し、 $R_f = 0.4$  辺の目的化合物 69 mg を得た。

$B_p = 95 \sim 105^\circ / 0.03 \text{ mm Hg}$  ( 油浴温度 )

NMR (  $\text{ODO}_3$  )  $\delta$  : 2.28 ( 3H, s ), 2.56 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 2.3 ~ 4.3 ( 2H ),

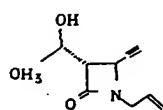
乾燥。溶媒留去後、残渣をシリカゲル ラビットクロマトグラフィー ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ) により精製すると目的化合物 32 mg が得られた。

$R_f = 0.35$  ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 )

NMR (  $\text{ODO}_3$  )  $\delta$  : 2.21 ( 3H, s ), 2.32 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 4.22 ( 1H,  $J=2\text{Hz}$  ), 4.45 ( 1H, t,  $J=2\text{Hz}$  ), 5.86 ( 1H, s ), 7.28 ( 10H, s )

IR ( Liq. )  $\text{cm}^{-1}$  : 2120, 1760, 1720

## 参考例 3

d<sub>6</sub>-3,4-トランス-1-アリル-3α-(1-ヒドロキシエチル)-4-エチニル-2-アセチジノン

d<sub>6</sub>-1-アリル-3-アセチル-4-エチニル-2-

エル-2-アセチジノン 400 mg をメタノール 5 ml に溶解し、氷冷下 86% の NaBH<sub>4</sub> をゆっくり加え、同様にて 20 分間搅拌後酢酸エチルを加え希塩酸水を加え、有機層を水洗 3 回、無水 MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後溶媒留去。得られる残渣をシリカゲルラビットクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0.3 近辺）により目的化合物 300 mg が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 ( 1H, d, J=6.5 ), 1.29 ( 1.75H, d, J=6.5 Hz ), 2.45 ( 1H, m ), 3.0 ~ 3.8 ( 4H, m ), 3.8 ~ 4.3 ( 3H, m ), 6.1 ( 3H, m )  
NMR の 1.25 と 1.29 のシグナルの比から R\* / s\* = 1/14 であることが明らかとなつた。

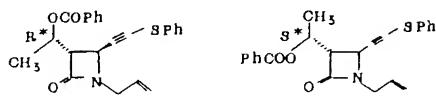
なお本反応を NaBH<sub>4</sub> の代りに K-セレクトライドを用いても同様な結果が得られた。

## 参考例 4

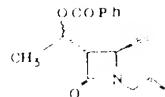
dL - 3,4 - トランス - 1 - アリル - 3α -  
( 1 - ベンゾイルオキシエチル ) - 4 - エチニ  
ル - 2 - アセチジノン

## 参考例 5

dL - 3,4 - トランス - 1 - アリル - 3α -  
[ ( 1R\* ) - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フ  
エニルチオエチニル - 2 - アセチジノン および  
dL - 3,4 - トランス - 1 - アリル - 3α -  
[ ( 1S\* ) - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 -  
フエニルチオエチニル - 2 - アセチジノン



ヘキサメチルジシラザン 626 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下 n-ブチルリチウムヘキサン液 ( 1.62 m モル / ml ) 2.4 ml を加える。そのまま 30 分間搅拌後 -78 ℃ にて冷却する。この溶液に参考例 4 で合成したベンゾイル体 ( R\*, s\* のまさり ) 917 mg の 10 ml テトラヒドロフラン溶液を加え、更に -78 ℃ にて一時搅拌する。ついで、J. Am. Chem. Soc., 99, 4405 (1977) の方法で合成したフエニルベンゼ



参考例 3 により得た R\* : R\* で 14 : 1 の混合物のアルコール体 800 mg を 20 ml の無水テトラヒドロフランに溶解し、トリフェニルホスファイン 234 μl 及び安息香酸 1 g を加える。この溶液に室温にてアンジカルボン酸ジエチル 933 mg を加え、そのまま 30 分間搅拌。酢酸エチルを加え水洗 2 回、MgSO<sub>4</sub> にて乾燥。溶媒留去後シリカゲルラビットクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）により精製すると目的化合物 917 mg が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.50 ( 1H, d, J=6.5 Hz ), 1.54 ( 1.75H, d, J=6.5 Hz ), 2.54 ( 1H ), 3.3 ~ 3.8 ( 3H, m ), 3.9 ~ 4.4 ( 3H, m ), 4.9 ~ 6.1 ( 3H, m ), 7.2 ~ 7.6 ( 3H, m ), 7.8 ~ 8.1 ( 2H, m )

NMR の 1.50 と 1.54 のシグナルの比から R\* / s\* = 1/14 であることが明らかとなつた。

ンチオスルホネート ( PhSO<sub>2</sub>OH ) 972 mg の 10 ml テトラヒドロフラン溶液を加える。-78 ℃ にて一時間搅拌。酢酸エチルを加えついて塩化アンモニウム水を加える。酢酸エチルにて抽出後、抽出液を塩酸水にて水洗。MgSO<sub>4</sub> にて乾燥、溶媒留去後シリカゲルラビットクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1）により精製し目的の R\* 体 520 mg および s\* 体 200 mg が得られた。

R\* 体：油状物質、R<sub>f</sub> = 0.23 ( 塩化メチレン )  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.52 ( CH<sub>3</sub>, d, J=6.5 Hz ), 3.54 ( 1H, d, d, J=6.5, 2.5 Hz ), 3.6 ~ 4.4 ( 2H, m ), 4.51 ( 1H, d, J=2.5 Hz ), 5.0 ~ 6.0 ( 4H, m ), 7.1 ~ 7.6 ( 8H, m ), 7.9 ~ 8.2 ( 2H, m )

IR (Liquid) cm<sup>-1</sup> : 1760, 1720

s\* 体：mp 70 ~ 1 ℃ R<sub>f</sub> = 0.31 ( 塩化メチレン )

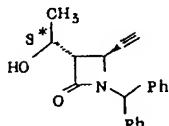
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.55 ( CH<sub>3</sub>, d, J=6.5 Hz ), 3.3 ~ 4.1 ( 3H, m ), 4.29 ( 1H, d, J=

2.5Hz), 4.9~6.1 (4H, m), 7.1~7.6  
(8H, m), 7.9~8.2 (2H, m)

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  : 1760, 1720

#### 参考例 6.

$d\ell$  - 3, 4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ (1S\*) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン



参考例 2 の  $d\ell$  - 1 - ベンツヒドリル - 3 - アセチル - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン 1.8 g を 30 mL のメタノールに溶解し、-20 °C で  $\text{NaBH}_4$  250 mg を加え同温にて 5 分間攪拌。希塩酸水及び酢酸エチルを加え、生成物を酢酸エチル抽出。水洗後、 $\text{MgSO}_4$  にて乾燥。溶媒留去後、シリカゲルラビットクロマトグラフィー（シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1/1）により精製すると目的化合物 1.7 g が得られた。

参考例 6 で得た R\* 及び S\* のまざりのアルコール体 1 g をビリジン 5 mL 及び無水酢酸 5 mL に溶解し 15 時間放置。酢酸エチルエステルを加え、希塩酸水、及び飽和食塩水にて洗浄後、溶媒留去。残渣をシリカゲルラビットクロマトグラフィー（塩化メチレン : 酢酸エチル = 40 : 1）により精製すると目的の S\* 体 400 mg 及び R\* 体 250 mg が得られた。

S\* 体 : mp 123°,

Rf = 0.64 ( 塩化メチレン : 酢酸エチル = 20 : 1 )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 ( 3H, d,  $J=8\text{Hz}$  ), 1.88 (  $\text{CH}_3$ , s ), 2.40 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 3.40 ( 1H, t,  $J=25\text{Hz}$  ), 3.74 ( 1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 5.13 ( 1H, dq,  $J=6.5, 3\text{Hz}$  ), 5.92 ( 1H, s ), 7.28 ( 10H, s )

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$  : 1770, 1735, 1600

R\* 体 : 油状物

Rf = 0.45 ( 塩化メチレン : 酢酸エチル = 20 : 1 )

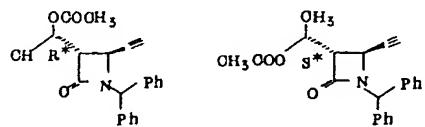
これをジエチルエーテルから再結晶すると目的の化合物 600 mg が結晶として得られた。

mp 105°

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 ( 3H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 2.32 ( 1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 3.26 ( 1H, dd,  $J=5, 2.5\text{Hz}$  ), 3.89 ( 1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 3.8~4.2 ( 1H, m ), 5.93 ( 1H, s ), 7.1~7.4 ( 10H, m )

#### 参考例 7.

$d\ell$  - 3, 4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - アセトキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン 及び  $d\ell$  - 3, 4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1S\* ) - 1 - アセトキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン

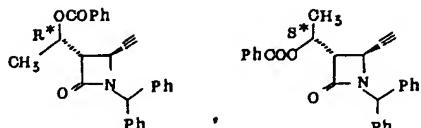


1.92 ( 3H, s ), 2.38 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 3.36 ( 1H, dd,  $J=2.5, 5.5\text{Hz}$  ), 4.01 ( 1H, t,  $J=2\text{Hz}$  ), 5.14 ( 1H, q,  $J=5.5\text{Hz}$  ), 5.92 ( 1H, s ), 7.28 ( 10H, s )

IR (Liq.)  $\text{cm}^{-1}$  : 1770, 1740

#### 参考例 8.

$d\ell$  - 3, 4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン 及び  $d\ell$  - 3, 4 - トランス - 1 - ベンツヒドリル - 3 $\alpha$  - [ ( 1S\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン



参考例 8 で得た 592 mg のアルコール体 ( R\* 及び S\* のまざり ) を、10 mL のテトラヒドロフランに溶解し、1.05 g のトリフェニルホスファ

ン及び440  $\text{m}\mu$  の安息香酸を加える。

この溶液に冰冷下アゾジカルボン酸ジエチル417  $\text{m}\mu$  を加え、水冷浴をとりのぞきそのまま10分間搅拌。酢酸エチルを加え、水洗3回。 $\text{MgSO}_4$ にて乾燥後溶媒留去し、残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル=10:1）により精製すると目的の  $R^*$  体 348  $\text{m}\mu$  および  $s^*$  体 117  $\text{m}\mu$  が得られた。

$R^*$  体 : mp 111°

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 ( 3H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 2.40 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 3.55 ( 1H, dd,  $J=2.5$  及び  $6\text{Hz}$  ), 4.15 ( 1H, t,  $J=2\text{Hz}$  ), 5.41 ( 1H, q,  $J=6\text{Hz}$  ), 5.94 ( 1H, s ), 7.1 ~ 7.5 ( 13H, m ), 7.7 ~ 7.95 ( 2H, m )

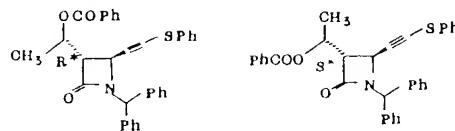
$s^*$  体 : 油状物

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.50 ( 3H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 2.38 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 3.55 ( 1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 3.86 ( 1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$  ),

5.44 ( 1H, dq,  $J=6, 2.5\text{Hz}$  ), 5.90 ( 1H, s ), 7.1 ~ 7.5 ( 13H, m ), 7.7 ~ 7.95 ( 2H, m )

## 参考例 9

$d\delta$  = 3.4 - トランス-1-ベンツヒドリル-3 $\alpha$ -[ ( 1R\* ) - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フエニルチオエチニル - 2 - アセチジノンおよび  $d\delta$  = 3.4 - トランス-1-ベンツヒドリル-3 $\alpha$ -[ ( 1S\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フエニルチオエチニル - 2 - アセチジノン

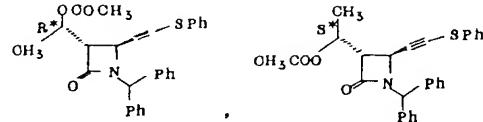


ヘキサメチルジシラザン 0.22  $\text{mL}$  を無水テトラヒドロフラン 10  $\text{mL}$  に溶解し、0.56  $\text{mL}$  の n-ブチルリチウムヘキサン液 (1.62 mモル/ $\text{mL}$ ) を加え、30分間氷冷下搅拌する。-78 °C にて冷却し、

$J=2.5\text{Hz}$  ), 5.54 ( 1H, dq,  $J=6.5, 2.5\text{Hz}$  ), 6.03 ( 1H, s ), 7.1 ~ 7.6 ( 18H, m ), 7.8 ~ 8.1 ( 2H, m )

## 参考例 10.

$d\delta$  = 3.4 - トランス-1-ベンツヒドリル-3 $\alpha$ -[ ( 1R\* ) - 1 - アセトキシエチル ] - 4 - フエニルチオエチニル - 2 - アセチジノンおよび  $d\delta$  = 3.4 - トランス-1-ベンツヒドリル-3 $\alpha$ -[ ( 1S\* ) - 1 - アセトキシエチル ] - 4 - フエニルチオエチニル - 2 - アセチジノン



参考例 7 で得られた  $R^*$  体 82  $\text{m}\mu$  を用いて参考例 9 と同様に反応、処理すると目的の  $R^*$  体 95  $\text{m}\mu$  が得られた。

mp 120°

$R_f$  = 0.41 ( 塩化メチレン：酢酸エチル = 20:1 )

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 ( 3H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 1.93 ( 3H, s ), 3.39 ( 1H, dd,  $J=2.5, 6\text{Hz}$  ), 4.20 ( 1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 5.16 ( 1H, q,  $J=6\text{Hz}$  ), 5.97 ( 1H, m ), 7.0 ~ 7.4 ( 15H, m )

参考例 7 で得られた  $s^*$  体 140  $\text{mg}$  を用いて参考例 9 と同様に反応、処理すると目的の  $s^*$  体 110  $\text{mg}$  が得られた。

$R_f = 0.48$  ( 塩化メチレン : 酢酸エチル = 20 : 1 )  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 ( 3H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 1.92 ( 3H, s ), 3.45 ( 1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 3.89 ( 1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 5.15 ( 1H, d,  $J=6, 3\text{Hz}$  ), 5.99 ( 1H, s ), 7.1 ~ 7.5 ( 15H, m )

参考例 11.

$d\ell - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-[ (1s^*)-1-\text{アセトキシエチル}]-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}$   
および  $d\ell - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-[ (1R^*)-1-\text{アセトキシエチル}]-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42 ( 3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$  ), 2.0 (  $\text{CH}_3$ , s ), 2.55 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 3.57 ( 1H, dd,  $J=5, 2.5\text{Hz}$  ), 3.76 ( 3H, s ), 4.31 ( 1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 5.30 ( 1H, dq,  $J=6.5, 5\text{Hz}$  ), 6.7 ~ 7.6 ( 4H,  $A_2B_2$  型 )

$B^*$  体 :  $R_f = 0.26$  ( 塩化メチレン )

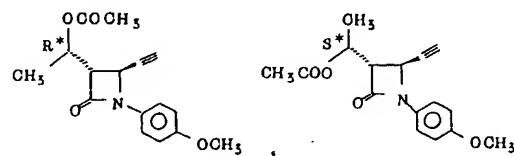
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 ( 3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$  ), 2.0 ( 3H, s ), 2.55 ( 1H, d,  $J=2\text{Hz}$  ), 3.45 ( 1H, dd,  $J=6.5, 2\text{Hz}$  ), 3.76 ( 3H, s ), 4.50 ( 1H, t,  $J=2\text{Hz}$  ), 5.27 ( 1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$  ), 6.7 ~ 7.6 ( 4H,  $A_2B_2$  型 )

参考例 12.

$d\ell - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-[ (1s^*)-\text{ベンゾイルオキシエチル}]-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}$   
および  $d\ell - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-[ (1R^*)-\text{ベンゾイルオキシエチル}]-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}$

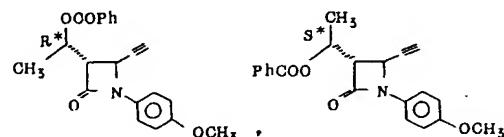
### トキシエチル]-4-エチニル-2-アセチジノン

ノン



参考例 1 および 2 の方法に準じて得られる  $d\ell - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-[ (1s^*)-1-\text{ヒドロキシエチル}]-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}$  (特願昭 59-265962 の参考例 12 に記載) 270  $\text{mg}$  ( $R^*$  と  $s^*$  の混合物) をピリジン 300  $\text{ml}$  及び無水酢酸 300  $\text{ml}$  に溶解し 15 時間室温に放置。冰水にあけ、酢酸エチルにて抽出。希塩酸水及び水洗後  $\text{MgSO}_4$  にて乾燥。溶媒留去後残渣をシリカゲルラビットクロマトグラフィー (塩化メチレン) により精製すると目的の  $s^*$  体 85  $\text{mg}$  および  $R^*$  体 180  $\text{mg}$  が得られた。

$s^*$  体 :  $R_f = 0.34$  ( 塩化メチレン )



参考例 1 および 2 の方法に準じて得られる  $d\ell - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシフェニル})-3\alpha-[ (1-\text{ヒドロキシエチル})-1-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}$  (特願昭 59-265962 号の参考例 12 に記載) を分別再結晶法および母液のクロマトグラフィーにより精製すると  $1s^*$ -ヒドロキシエチル体 (再結晶法) および  $1R^*$ -ヒドロキシエチル体 (クロマト法) が得られた。

こゝに得られた  $1s^*$ -ヒドロキシエチル体 570  $\text{mg}$  を無水テトラヒドロフラン 20  $\text{ml}$  に溶解。更にトリフェニルホスファイン 1.1 g 及び安息香酸 500  $\text{mg}$  を加え、氷冷下 700  $\text{mg}$  のアゾジカルボン酸ジエチルを加える。寒剤をのぞき、室温にて 3 時間搅拌。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルラビットクロマトグラフィー (シクロ

ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 ) により精製すると目的の R\* 体 500 mg が得られた。

mp 101° ( ジエチルから再結晶 )

R<sub>f</sub> = 0.5 ( 塩化メチル )

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.55 ( 3H, d, J=6.5Hz ), 2.55 ( 1H, d, J=2.5Hz ), 3.6 ( 1H, dd, J=6.5, 2.5Hz ), 3.70 ( 3H, s ), 4.6 ( 1H, t, J=2.5Hz ), 5.46 ( 1H, q, J=6.5Hz ), 6.7 ~ 7.6 ( 7H, m ), 7.8 ~ 8.0 ( 2H, m )

IR ( Nujol ) cm<sup>-1</sup> : 3280, 2140, 1745, 1720, 1608, 1590

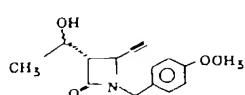
18\* - ヒドロキシエチル体 500 mg を無水塩化メチレン中 25 当量のトリエチルアミン 及び触媒量のジメチルアミノビリジンの存在下 25 当量の安息香酸クロリドと 10 時間 ~ 15 時間反応させる。反応液に水を加え、有機層を分離する。有機層を希塩酸水にて二度洗浄後、水洗。MgSO<sub>4</sub> にて乾燥後溶媒留去すると目的の S\* 体 500 mg が得られた。

で冰浴下 150 mg のアゾカルボン酸ジエチル 150 mg を加える。反応液を室温にて 5 時間搅拌後、溶媒留去し残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1, R<sub>f</sub> = 0.4 ) により精製すると目的化合物 50 mg が得られた。

mp 79° ( ジエチルエーテルから再結晶 )  
NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.46 ( 3H, d, J=6.5Hz ), 2.54 ( 1H, d, J=2.5Hz ), 3.49 ( 1H, dd, J=6.5, 2.5Hz ), 3.74 ( 3H, s ), 4.48 ( 1H, t, J=2.5Hz ), 5.38 ( 1H, q, J=6.5Hz ), 6.75 ~ 7.55 ( 4H, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 型 ), 7.98 ( 1H, s )

#### 参考例 14.

d<sub>6</sub> = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3α - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン

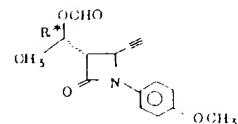


R<sub>f</sub> = 0.61 ( 塩化メチル )

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.59 ( 3H, d, J=6.5Hz ), 2.55 ( 1H, d, J=2.5Hz ), ~3.7 ( 1H, s ), 3.70 ( 3H, s ), 4.38 ( 1H, t, J=2.5Hz ), 5.53 ( 1H, d, q, J=6.5, 3Hz )

#### 参考例 13

d<sub>6</sub> = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3α - [ ( 18\* ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン



参考例 12 に示した方法で得られる d<sub>6</sub> = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3α - [ ( 18\* ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン 100 mg をテトラヒドロフラン 3 mL に溶解し、ギ酸 70 mg 及びトリフェニルホスファイン 230 mg を加える。つい

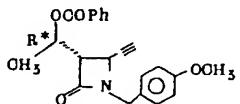
参考例 13 および 2 の方法に準じて合成される d<sub>6</sub> = 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 - アセチル - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン ( 特願昭 59 - 265962 の参考例 4 に記載 ) 460 mg をテトラヒドロフラン 6 mL 及びメタノール 3 mL の混合液に溶解し、0°C にて NaBH<sub>4</sub> 60 mg を加える。10 分後 酢酸エチルを加え、さらに希塩酸水を加える。有機層を分離し、水洗後、MgSO<sub>4</sub> にて乾燥。溶媒留去後残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0.3 ) により精製すると目的化合物 460 mg が得られた。

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.24 ( 1H, d, J=6.0Hz ), 1.28 ( 2H, d, J=6.5Hz ), 2.39 ( 1H, d, J=2Hz ), 3.70 ( 3H, s ), 3.2 ~ 3.4 ( 1H, m ), 3.7 ~ 4.2 ( 2H, m ), 4.59 ( 1H, d, J=15Hz ), 6.70 ~ 7.25 ( 4H, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 型 )

1.24 と 1.28 のシグナルの比から R\*/S\* = 1/2 であることが明らかとなつた。

## 参考例 15.

$d\delta$  - 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - エチニル - 2 - アセチジノン



参考例 14 で得られた化合物 ( R\* と s\* の混合物 ) 3 g を 80 ml の無水テトラヒドロフランに溶解し、6 g のトリフェニルホスファイン及び 28 g の安息香酸を加える。氷冷下 241 g のアソジカルボン酸ジエチルを加え、5 分間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え有機層を水洗、MgSO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒留去して得られる残渣をシリカゲルラビットクロマトグラフィー ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ) ICより精製すると R\* と s\* の混合物 235 g が得られた。

当該生成物は更にシリカゲル分取用薄層クロマトグラフィーにより、塩化メチレンを展開溶

0.71 ml のヘキサメチルジシラザンをテトラヒドロフラン 10 ml IC 溶解し、氷冷下 n - ブチリチウムヘキサン液 21 ml ( 1.62 m モル / ml ) を加え 30 分間攪拌後、-78 °C IC 冷却する。この溶液に参考例 15 IC で合成したベンゾイル体 ( R\*, s\* のまざり ) 1 g の 10 ml THF 溶液を加え、同温にて 1 時間攪拌する。ついでフェニルベンゼンチオスルホネート 767 mg の 10 ml THF 溶液を加え更に 1 時間攪拌する。酢酸エチルついで塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離する。水洗後 MgSO<sub>4</sub> IC で乾燥。

溶媒留去後残渣をシリカゲルラビットクロマトグラフィー ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ) IC により R\* 体及び s\* 体を分離精製する

R\* 体 : 570 mg が得られた油状物質

R<sub>f</sub> = 0.46 ( 塩化メチレン : 酢酸エチル = 20 : 1 )

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.45 ( 3H, d, J=6Hz ),

3.54 ( 1H, dd, J=8, 2.5Hz ), 3.72 ( 3H, s ), 4.05 ( 1H, d, J=15Hz ), 4.66 ( 1H, d, J=15Hz ), 4.37 ( 1H, d, J=2Hz ),

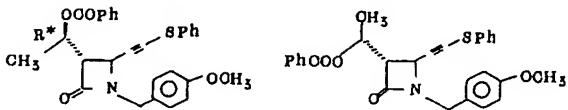
媒として用いる事により R\* を分離することが出来る。

## R\* 体 :

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.43 ( CH<sub>3</sub>, d, J=6Hz ), 2.51 ( 1H, d, J=2Hz ), 3.49 ( 1H, dd, J=6, 2Hz ), 3.73 ( 3H, s ), 3.8 ~ 4.3 ( 2H, m ), 4.70 ( 1H, d, J=15Hz ), 5.40 ( 1H, q, J=5Hz ), 6.6 ~ 7.6 ( 7H, m ), 7.6 ~ 7.9 ( 2H, m )

## 参考例 16.

$d\delta$  - 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アセチジノンおよび 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1S\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アセチジノン



5.48 ( 1H, q, J=6Hz ), 6.6 ~ 7.6 ( 12H, m ), 7.75 ~ 8.05 ( 2H, m )

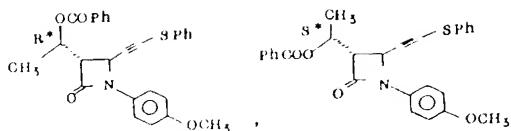
s\* 体 : 180 mg が得られた。mp 85 °C ( ジエチルエーテルから再結晶 )

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 1.54 ( 1H, d, J=6Hz ), 3.5 ~ 3.8 ( 1H, m ), 3.74 ( 3H, s ), 4.0 ( 1H, d, J=15Hz ), 4.72 ( 1H, d, J=15Hz ), 4.12 ( 1H, d, J=2.5Hz ), 5.50 ( 1H, qd, J=6, 3Hz ), 6.5 ~ 7.7 ( 12H, m ), 7.75 ~ 8.05 ( 2H, m )

IR ( Nujol ) cm<sup>-1</sup> : 1755, 1732

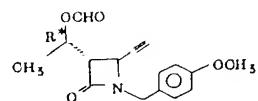
## 参考例 17.

$d\delta$  - 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1S\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アセチジノンおよび  $d\delta$  - 3.4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 $\alpha$  - [ ( 1R\* ) - 1 - ベンゾイルオキシエチル ] - 4 - フェニルチオエチニル - 2 - アセチジノン



ヘキサメチルジシラザン 0.4 ml を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、氷冷下 1.18 ml の n-ブチルリチウムヘキサン液 (1.62 m モル/ml) を加える。30 分間室温にて搅拌後 -78 ℃ に冷却し、参考例 12 で得られた  $s^*$  ベンゾイルオキシ体 560 mg の無水テトラヒドロフラン溶液を加え、-78 ℃ で 1 時間搅拌する。ついでフェニルベンゼンチオスルホネート 430 mg の 5 ml テトラヒドロフラン溶液を加え、-78 ℃ にて 25 時間搅拌。酢酸エチルついで飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離する。水洗後  $MgSO_4$  にて乾燥。溶媒留去後、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1,  $R_f = 0.3$ ) にて精製すると目的の  $s^*$  体 630 mg が得られた。

$R_f = 0.4$  (塩化メチレン)



参考例 14 で得られた化合物 ( $R^*$  と  $s^*$  のまざり) 440 mg を無水テトラヒドロフランに溶解しトリフェニルホスファイン 890 mg 及びビリジン 0.2 mg を加える。氷冷下 354 mg のアゾカルボン酸ジエチルを加え、10 時間室温にて搅拌。酢酸エチルを加え、有機層を水洗。 $MgSO_4$  にて乾燥後、溶媒留去。残渣をシリカゲルラビッドクロマトグラフィー (シクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製すると目的化合物 168 mg が得られた。

$R_f = 0.33$  (塩化メチレン : 酢酸エチル = 40 : 1)

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.35 (3H, d,  $J=6Hz$ ), 2.48 (1H, d,  $J=2Hz$ ), 3.33 (1H, dd,  $J=6, 2Hz$ ), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, t,  $J=2Hz$ ), 3.95 (1H, d,  $J=15Hz$ ), 4.62 (1H, d,  $J=15Hz$ ), 5.21 (1H, q,  $J=6Hz$ ), 6.6 ~ 7.3 (4H,  $A_2B_2$  型),

NMR ( $ODCl_3$ )  $\delta$  : 1.59 (3H, d,  $J=6Hz$ ), 3.70 (3H, s), ~ 3.7 (1H), 4.62 (1H, d,  $J=2.5Hz$ ), 5.55 (1H, dq,  $J=6, 3.5Hz$ ), 6.7 ~ 7.6 (12H, m), 7.8 ~ 8.0 (2H, m)

参考例 12 で得られた  $R^*$  ベンゾイルオキシ体を  $s^*$  ベンゾイルオキシ体と同様に反応、処理すると目的の  $R^*$  体が得られた。

$R_f = 0.28$  (塩化メチレン)

NMR ( $ODCl_3$ )  $\delta$  : 1.56 (3H, d,  $J=6Hz$ ), 3.64 (1H, dd,  $J=6, 2.5Hz$ ), 3.72 (3H, s), 4.81 (1H, d,  $J=2.5Hz$ ), 5.51 (1H, q,  $J=6Hz$ ), 6.7 ~ 7.6 (12H, m), 7.8 ~ 8.0 (2H, m)

IR (Liq.)  $\text{cm}^{-1}$  : 1750, 1712, 1600, 1580

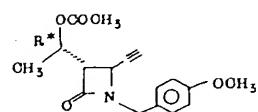
#### 参考例 18.

$d\beta - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシベンジル})-3\alpha - [(1R^*)-1-\text{ホルミルオキシエチル}-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}]$

7.89 (1H, s)

#### 参考例 19.

$d\beta - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシベンジル})-3\alpha - [(1R^*)-1-\text{アセトイシエチル}-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}]$



参考例 14 で得られた化合物 ( $R^*$  と  $s^*$  のまざり) 200 mg を用いて参考例 7 と同様に反応、処理しシリカゲルラビッドクロマトグラフィー (シクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製すると目的化合物 200 mg が得られた。

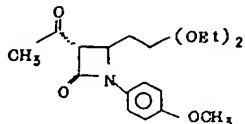
$R_f = 0.56$  (シクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

NMR ( $ODCl_3$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, d,  $J=6Hz$ ), 1.95 (3H, s), 2.45 (1H, d,  $J=2.5Hz$ ), 3.32 (1H, dd,  $J=6, 2.5Hz$ ), 3.75 (3H, s), 3.92 (1H, d,  $J=15Hz$ ), 4.70 (1H, t,  $J=15Hz$ ), 3.92 (1H, t,  $J=2.5Hz$ ),

5.20 ( 1H, q,  $J=6\text{Hz}$  ), 6.7 ~ 7.3 ( 4H,  $A_2B_2$  型 )

## 参考例 20.

1 - ( 4 - メトキシフエニル ) - 3 - アセチル - 4 - ( 2,2 - ジエトキシエチル ) - 2 - アゼチジノン



ジエトキシプロピルアルデヒド 2 g をベンゼン 30 ml に溶解し 1.68 g のローラニシジン 及び 5 g の無水硫酸マグネシウムを加える。室温にて 20 分攪拌。ろ過後、減圧下溶媒留去する。残渣を塩化メチレン 20 ml に溶解し、これにイミダゾール 1.12 g を加える。全系を  $-30^\circ$  とし 1.25 ml のジケテンを加え、2 時間かかり反応温度を  $-30^\circ$  から 10  $^\circ$  とする。

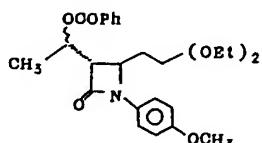
塩化メチレンを加え、水洗後  $\text{MgSO}_4$  にて乾燥。粗生成物をシリカゲルのラビットクロマトグラ

を加え、同温にて 5 分間攪拌する。酢酸エチルついで希塩酸を加え、有機層を分離する。 $\text{MgSO}_4$  にて乾燥後減圧下溶媒留去。残渣をクロマトグラフィー ( 酢酸エチル : シクロヘキサン = 2 : 1 ) により精製すると目的化合物 463 mg が得られた。

NMR ( $\text{ODOEt}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.02 ~ 1.04 ( 9H, m ), 1.55 ~ 2.60 ( 2H, m ), 3.13 ( 1H, dd,  $J=2.5, 6\text{Hz}$  ), 3.27 ~ 3.87 ( 5H, m ), 3.82 ~ 4.32 ( 2H, m ), 4.80 ( 1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$  ), 3.72 ( 3H, s ), 6.7 ~ 7.3 ( 4H,  $A_2B_2$  型 )

## 参考例 22.

dt - 3,4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3\alpha - ( 1 - ベンゾイルオキシエチル ) - 4 - ( 2,2 - ジエトキシエチル ) - 2 - アゼチジノン



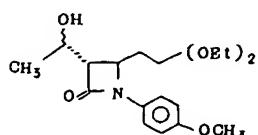
フィー ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ) により精製すると目的化合物 930 mg が得られた。

$R_f = 0.45$  ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 )

NMR ( $\text{ODOEt}_3$ )  $\delta$  : 1.15 ( 3H, t,  $J=6.5\text{Hz}$  ), 1.21 ( 3H, t,  $J=6.5\text{Hz}$  ), 1.5 ~ 2.2 ( 1H, m ), 2.35 (  $\text{COCH}_3$ , s ), 3.4 ~ 3.9 ( 5H, m ), 4.21 ( 1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$  ), 4.4 ~ 4.85 ( 2H, m ), 6.8 ~ 7.5 ( 4H,  $A_2B_2$  型 )

## 参考例 21.

dt - 3,4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3\alpha - ( 1 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 2,2 - ジエトキシエチル ) - 2 - アゼチジノン



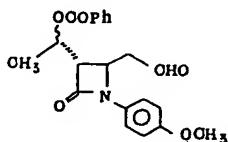
参考例 20 で得られた化合物 600 mg をテトラヒドロフラン : メタノール = 10 : 1 の混合溶媒 15 ml に溶解し、 $-20^\circ$  にて 150 mg の  $\text{NaBH}_4$

参考例 21 で得られた化合物 230 mg を 1 ml の無水塩化メチレンに溶解し、ピリジン 0.2 ml ついで安息香酸クロリド 150 mg を加え 20 時間 室温にて攪拌。反応液を常法にて処理し得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ( シクロヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) により精製すると目的物 260 mg が得られた。

NMR ( $\text{ODOEt}_3$ )  $\delta$  : 1.60 ( 2.25H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 1.55 ( 0.75H, d,  $J=6\text{Hz}$  ), 3.70 ( 3H, s ), 5.25 ~ 5.75 ( 1H, m ), 6.7 ~ 7.7 ( 7H, m ), 4.69 ( 1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$  ), 7.85 ~ 8.25 ( 2H, m )

## 参考例 23.

dt - 3,4 - トランス - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3\alpha - ( 1 - ベンゾイルオキシエチル ) - 4 - ( 2 - ホルミルエチル ) - 2 - アゼチジノン



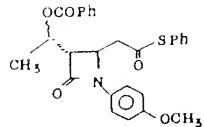
参考例 22 で得られた化合物 260  $\mu$  を テトラヒドロフuran 8 mL と水 2 mL の混合溶媒に溶かし、水酢ト 1 mL の濃塩酸を加える。2 時間攪拌後、酢酸エチルを加え、水洗。乾燥溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）により精製すると目的化合物 140  $\mu$  が得られた。

$R_f = 0.3$  (酢酸エチル : シクロヘキサン = 1 : 1)  
 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta : 1.56 (3\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz}), 1.54 (3\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz}), 2.5 \sim 3.5 (3\text{H}, \text{m}), 3.72 (3\text{H}, \text{s}), 4.10 \sim 4.55 (2\text{H}, \text{m}), 5.4 \sim 5.8 (1\text{H}, \text{m}), 6.7 \sim 7.5 (7\text{H}, \text{m}), 7.7 \sim 8.0 (2\text{H}, \text{m}), 9.74 (1\text{H}, \text{br. s})$

## 参考例 24

$d_4 - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシエニル})-3\alpha-(1-\text{ベンゾイルオキシエカル})-4-\text{カルボキシメチル}-2-\text{アセチジノン}$

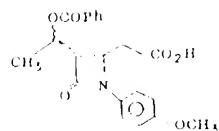
$d_4 - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシエニル})-3\alpha-(1-\text{ベンゾイルオキシエカル})-4-\text{フュニルチオカルボニルメチル}-2-\text{アセチジノン}$



参考例 24 で得られた化合物 90  $\mu$  をジメチルホルムアミド : アセトニトリル = 1 : 1 の混合溶媒に溶解し、カルボニルジイミダゾライド 60  $\mu$  を加え室温で 30 分間攪拌する。反応液に 60  $\mu$  のチオフェノールを加え 2 時間攪拌する。反応液に酢酸エチルを加え、希水酸化ナトリウム水、水の順で洗う。乾燥後溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（シクロヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1）により精製すると目的物 70  $\mu$  が得られた。  
 $R_f \neq 0.3$  ) により精製すると目的物 70  $\mu$  が得られた。

## 参考例 26

(3S, 4S) - 1 - (4 - メトキシフェニル)



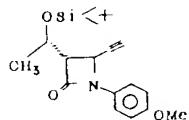
参考例 23 で得られた化合物 140  $\mu$  をアセトン 2 mL に溶解し、ジヨーンズ試薬 (100  $\mu$ ) にてより溶融で 3 分間酸化する。反応液を酢酸エチルで抽出し、水洗、 $\text{MgSO}_4$  にて乾燥する。溶媒を留去して得られる残渣をシクロヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 の系にて分取用シリカゲル TLC にて  $R_f = 0.1$  近辺より目的化合物 91  $\mu$  が得られた。

$\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta : 1.51 (1\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz}), 1.54 (2\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz}), 2.3 \sim 3.5 (3\text{H}, \text{m}), 3.70 (3\text{H}, \text{s}), 4.0 \sim 4.4 (2\text{H}, \text{m}), 5.3 \sim 5.7 (1\text{H}, \text{m}), 6.7 \sim 7.5 (7\text{H}, \text{m}), 7.7 \sim 8.0 (2\text{H}, \text{m}), 8.96 (1\text{H}, \text{br. s})$

## 参考例 25

$d_4 - 3,4 - \text{トランス}-1-(4-\text{メトキシエニル})-3\alpha-(1-\text{ベンゾイルオキシエカル})-4-\text{カルボキシメチル}-2-\text{アセチジノン}$

$-3 - [(1R)-1-\text{ブチルジメチルシリルオキシエカル}-4-\text{エチニル}-2-\text{アセチジノン}]$



実施例 3 にて得た R 配位のハイドロキシエカル体 90  $\mu$  を DMF 3 mL に溶解し、1-ブチルジメチルシリルクロリド 160  $\mu$  及びイミダゾール 36  $\mu$  を加え 10 時間放置。酢酸エチルを加え、水洗。 $\text{MgSO}_4$  にて乾燥後、溶媒留去。シクロヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 にて  $R_f = 0.65$  の部分をクロマトグラフィーにより分離する。目的化合物 100  $\mu$  が得られた。

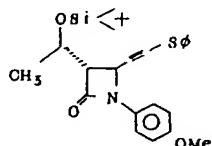
( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>24</sup> -112° (c=1,  $\text{OH}_2\text{O}_3$ )

$\text{NMR} (\text{CDCl}_3) \delta : 0.06 (6\text{H}, \text{s}), 0.76 (9\text{H}, \text{s}), 1.26 (3\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz}), 2.47 (1\text{H}, \text{d}, J=2.5\text{Hz}), 3.29 (1\text{H}, \text{dd}, J=3, 2.5\text{Hz}), 3.75 (3\text{H}, \text{s}), 4.27 (1\text{H}, \text{dq}, J=6, 3\text{Hz})$

4.52 ( 1H, t, J=2.5Hz ), 6.75 ~ 7.55 ( 4H, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 型 )

## 参考例 27.

( 38, 48 ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 3 - [ ( 1R ) - t - プチルジメチルシリルオキシエチル ) - 4 - フエニルチオエチニル - 2 - アセチジノン



参考例 26 により得たシリル体 60 mg を無水テトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、-78 °C にてブチルリチウム液 0.25 ml ( 1 ml 中 1.6 ミリモルブチルリチウムを含むヘキサン液 ) を -78 °C にて加え 30 分攪拌。ジフェニルジスルトイド 75 mg の 1 ml テトラヒドロフラン液を加え、-78 °C ~ 40 °C 2 時間半攪拌。酢酸エチルを加え、有機層を水洗 3 回。MgSO<sub>4</sub> IC で乾燥後シクロヘキサ

液をゆつくり加える。10 分間攪拌。酢酸エチルを加え、水洗。常法通り後処理し、シクロヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の系で R<sub>f</sub> = 0.54 の部分を単離精製する。目的化合物 30 mg が得られた。

mp 76°

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> + 46° ( c=1, OHCH<sub>3</sub> )

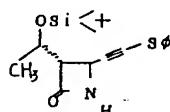
NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 0.08 ( 6H, s ), 0.89 ( 9H, s ), 1.26 ( 3H, d, J=6Hz ), 3.40 ( 1H, br.t, J=3Hz ), 4.31 ( 1H, dq, J=6, 4Hz ), 4.59 ( 1H, d, J=2.5Hz ), 6.2 ( 1H, s ), 7.32 ( 5H, m )

ン：酢酸エチル 5 : 1 の系にてシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し R<sub>f</sub> = 0.55 の目的化合物 38 mg が得られた。

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 0.08 ( 6H, s ), 0.76 ( 9H, s ), 1.30 ( 3H, d, J=6Hz ), 3.37 ( 1H, t, J=3Hz ), 3.74 ( 3H, s ), 4.3 ( 1H, dq, J=6, 3Hz ), 4.77 ( 1H, d, J=2Hz ), 6.7 ~ 7.5 ( 9H, m )  
[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> - 96° ( c=1, OHCH<sub>3</sub> )

## 参考例 28.

( 38, 48 ) - 3 - [ ( 1R ) - t - プチルジメチルシリルオキシエチル ) - 4 - フエニルチオエチニル - 2 - アセチジノン



参考例 27 で得たチオフェニル化体 60 mg を 2 ml のアセトニトリルに溶解し、氷冷下 240 mg のセリツクアンモニウムナイトライドの 2 ml 水浴

出願人 三共株式会社

代理人 弁理士 横出庄治